

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-083327

(43)Date of publication of application : 23.03.1990

(51)Int.Cl.

A61K 33/00
// (A61K 33/00
A61K 31:70)

(21)Application number : 63-233315

(71)Applicant : GREEN CROSS CORP:THE

(22)Date of filing : 18.09.1988

(72)Inventor : INOUE TADAAKI
MOTOYAMA YASUO
IMAGAWA SUBARU
YAMAUCHI KOICHI

(54) GLUCOSE ELECTROLYTIC PHARMACEUTICAL FOR HIGH-CALORIC TRANSFUSION SOLUTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject pharmaceutical, improved in thermal stability in sterilization and containing glucose and specific electrolyte in a specific concentration by using potassium phosphate, acetate or lactate as a potassium supply source and simultaneously regulating the pH to a specific value with citric acid.

CONSTITUTION: The above-mentioned pharmaceutical, obtained by using potassium phosphate, acetate or lactate as a potassium supply source and regulating pH to 3.5-5.1 in a high-caloric glucose transfusion electrolytic pharmaceutical containing glucose and electrolyte in concentrations of 100-350g/l glucose, 20-60mM potassium, 5-10mM calcium, 2-8mM magnesium and 6-10mM phosphorus and excellent in stability without yellowing or precipitating due to thermal decomposition even if subjected to sterilization treatment.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A) 平2-83327

⑫ Int.Cl.⁵
A 61 K 33/00
// (A 61 K 33/00
31:70)

識別記号
ADD

庁内整理番号
7431-4C
7431-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)3月23日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤

⑮ 特 願 昭63-233315

⑯ 出 願 昭63(1988)9月18日

⑰ 発 明 者 井 上 忠 昭 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ
十字中央研究所内
⑰ 発 明 者 元 山 泰 雄 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ
十字中央研究所内
⑰ 発 明 者 今 川 昂 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ
十字中央研究所内
⑰ 発 明 者 山 内 絃 一 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ
十字中央研究所内
⑰ 出 願 人 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市東区今橋1丁目15番地の1
⑰ 代 理 人 弁理士 廣瀬 孝美

明 細 書

【従来の技術】

1. 発明の名称

高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤

2. 特許請求の範囲

(1) ブドウ糖ならびに電解質の濃度が

ブドウ糖	100～350	g/l
カリウム	20～60	■M
カルシウム	5～10	■M
マグネシウム	2～8	■M
リン	6～10	■M

である高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤において、カリウムの供給源としてリン酸カリウム、酢酸カリウムまたは乳酸カリウムを用い、pH調整用にクエン酸を用い、pHを3.5～5.5に調整することを特徴とする高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は高カロリー輸液用のブドウ糖電解質製剤に関する。

従来、患者の生命の維持において、経口栄養、経管栄養が不可能であったり、あるいは不十分な状態であったり、またはそれらが可能ではあっても患者の消化吸収機能が著しく不良であったり、さらには食物が消化管を通過するのが原疾患の悪化につながるような病態の場合には、完全栄養経静脈輸液が行われることは公知であり、また容認されている。経口に代わり得る程の大量の栄養剤を血管を通して注入することを目的とした完全栄養輸液療法は、レトリン(Wretling)ら(アクタ・チルルジカ・スカンジナビカ・サプリメント、278巻、3頁、1961年)が大豆油を卵黄レシチンで乳化した脂肪乳剤が無害に静注し得ることを見いだしたことに始まり、デュードリック(Dudrick)ら(サージェリ、64巻、134頁、1968年)が高濃度ブドウ糖液を主栄養源とし、これにアミノ酸を配合して、鎖骨下静脈より上大静脈にシリコンラバーカテーテルを刺通して投与し、臨床効果を得たことに基づ

いて発展した。

輸液だけに頼って一定期間生命を維持できる完全栄養輸液剤の備えるべき条件は、生命に必要なすべての栄養素、すなわち、ブドウ糖、アミノ酸、脂肪、ビタミン、ミネラルを含むことが必要である。

現状ではすべての栄養源を含む単一の輸液剤は配合剤同志の安定性（特にアミノ酸、脂肪乳剤の安定性）に欠けるため製造されていない。

完全栄養輸液療法を行うにあたっては、既存の輸液剤と病院の薬局製剤とからさまざまな完全栄養輸液剤が調剤されている。

いずれの処方においてもブドウ糖が主栄養源となり高濃度ブドウ糖液がいわゆるベースソリューションとして用いられ、これに用時電解質類、アミノ酸、特に脂肪乳剤が添加されて輸液に供されている。市販の高濃度ブドウ糖液と電解質製剤（輸液剤）との組み合わせでは必要とする配合剤比率の組み合わせが得られず、また完全栄養輸液療法において特に必要であるといわれる、マグネ

シウム、カリウム、カルシウム、リンの適正量の確保が困難であった。

さらに、完全栄養輸液調剤に際し種々の電解質製剤を用時混合する場合、菌汚染の可能性があった。

長期にわたって、高濃度ブドウ糖、電解質およびアミノ酸の組み合わせ完全栄養輸液を施した場合、微量元素の欠乏症が現れることがあった。

このような従来技術の問題点および欠点を解決すべく、種々研究を重ねた結果、完全栄養経静脈投与用として、成人の一日必要量のブドウ糖ならびに必要な元素を有する電解質を配合したブドウ糖電解質製剤に到達した。

ところで、オートクレーブ等の滅菌により熱分解することのない安定で無菌化した高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤の調製方法としては、

- (1) 有機酸（特に乳酸）を用いてpH 3.5～5に調整したことにより滅菌時の熱安定性を改善する方法（特開昭54-55716号）；
- (2) カリウムの供給源としてクエン酸カリウムを

用い、有機酸によってpH 5.0～5.5に調整することにより安定性を改善する方法（特開昭56-128711号）；

などが知られている。

〔発明が解決しようとする課題〕

そこで、本発明者らは上記事情に鑑み、種々検討を重ねた結果、カリウムの供給源としてリン酸カリウム、酢酸カリウムまたは乳酸カリウムを用い、pH調整用にクエン酸を用い、pHを3.5～5.5に調整することにより、滅菌処理を施しても沈澱の生成もなく、安定性に優れた高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤を調製できることを見出し、本発明を完成した。

〔課題を解決するための手段〕

本発明の高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤の基本組成は以下の通りである。

ブドウ糖	100～350	g/l
カリウム	20～60	mM
カルシウム	5～10	mM
マグネシウム	2～8	mM

リン 6～10 mM

また、好ましい製剤としては、上記の基本組成に以下の組成を加えたものが挙げられる。

亜鉛	15～45	μM
鉄	8～18	μM
銅	7～16	μM
ヨウ素	0.2～0.7	μM
マンガン	0.009～0.019	μM

本発明において、ブドウ糖は市販の日局ブドウ糖を用いることができる。

本発明の電解質において、カリウムは K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 CH_3COOK または乳酸カリウムの元素カリウムを有する電解質であり、カルシウムはカルシウムグルコネート、パントテン酸カルシウム、乳酸カルシウム、酢酸カルシウム等の元素カルシウムを有する電解質であり、マグネシウムは $MgSO_4$ 等の元素マグネシウムを有する電解質であり、リンは K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 等の元素リンを有する電解質である。また上記微量元素を添加した製剤の電解質におい

て、亜鉛は $ZnSO_4$ 、 $ZnCl_2$ 等の元素亜鉛を有する電解質であり、鉄は $Fe_2(SO_4)_3$ 、 $FeSO_4$ 、 $FeCl_2$ 、 $FeCl_3$ 等の元素鉄を有する電解質であり、銅は $CuSO_4$ 等の元素銅を有する電解質であり、ヨウ素は KI 、 NaI 等の元素ヨウ素を有する電解質であり、マンガンは硫酸マンガン等の元素マンガンを有する電解質である。

本発明の電解質はいずれも市販のものが使用できる。

本発明で用いるクエン酸は製剤のpHを3.5～5.5に調整するために用いるが、クエン酸を用いることにより、pH3.5～5.5の領域であってもリン酸カルシウム等の水不溶性塩の生成(沈澱)を生じない。また、pHの調整に用いられる種々の有機酸のうちでは、クエン酸がこの沈澱抑制に対して最も効果的であった。

本発明製剤は、各々の成分を秤量し、対応する量の注射用蒸溜水に溶解した後にクエン酸を添加してpHを3.5～5.5に調整することにより

必要なカロリー、必要元素が過不足なく補われるので不要成分の体内蓄積による障害あるいは必要成分の不足による障害をなくす作用効果がある。

また、本発明は高濃度ブドウ糖液に各種電解質を配合する場合に起こる菌の汚染の機会を減少すると共に単純化されているので取扱が簡単である。

【効果】

本発明によれば、pH3.5～5.5の条件下でより効果的にリン酸カルシウム等の水不溶性塩の生成を抑えることができ、加熱滅菌も可能となる。従って、高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤として極めて有用である。

【実施例】

本発明をより詳細に説明するために、実施例および実験例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されない。

実施例1

ブドウ糖：175g、 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ：3g、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ：1.24g、 KH_2PO_4 ：660g、 CH_3COOK ：2.

得られる。

次に、本発明の配合剤は微粒子をろ過した後、輸液用プラスチック容器、またはバイアル瓶に充填され、加熱滅菌される。

この場合、本発明の配合剤は、オートクレーブ滅菌等の滅菌により、熱分解して変質したり沈澱を生ずることがなく安定性の良いものである。

使用に際しては、本発明の配合剤は、完全栄養経静脈投与用輸液のベースソリューションとしては、例えば、1000mlないし2000mlに対し10%または12%のアミノ酸製剤200mlないし400mlを用時配合することにより、成人一日当りに必要なカロリー数および元素量が確保できる。また本発明の配合剤はアミノ酸製剤の代わり脂肪乳剤を配合してもよい。

この場合、本発明は従来のように高濃度ブドウ糖液に各種の電解質を加えるような操作がないので、電解質配合時の菌の汚染を防止することができる。

以上のように、本発明の製剤によれば一日当り

47gおよびカルシウムグルコネート：1.91gを注射用蒸溜水に溶解し、クエン酸を適量加えてpH4.8とし、さらに注射用蒸溜水を加えて700mlとし、日本薬局方輸液用プラスチック容器試験法の規定に適合する、プラスチック容器(1l)に入れた後、日本薬局方一般試験法滅菌法に準じて無菌化する。

実験例

pH調整剤として各種有機酸および無機酸(第1表参照)を用い、pH3.5～5.5に調整する以外は実施例1に準じて輸液製剤を調製した後に30ml容ガラスバイアルに分注し、オートクレーブで121℃、20分間の高圧蒸気滅菌を行い、滅菌前後で製剤の外観を観察した。

その結果、酒石酸のみpH3.5～5.5で滅菌前に沈澱を生成した。第1表に滅菌後の結果を示す。

第1表から明らかなように、検討したpH調整剤のうちではクエン酸が最も効果的なことが判明した。

第 1 表

pH調整剤	pH					
	3.5 ~4.7	4.8	4.9	5.0	5.1	5.2
塩 酸	-	-	±	+	+	+
乳 酸	-	-	-	±	+	+
クエン酸	-	-	-	-	-	±
酢 酸	-	-	±	+	+	+
プロピオン酸	-	-	±	+	+	+
マレイン酸	-	-	-	±	+	+
リンゴ酸	-	-	-	±	+	+
マロン酸	-	-	-	±	+	+
グルタル酸	-	-	±	+	+	+
酒石酸	+	+	+	+	+	+

- : 変化なし

± : 沈殿が若干生成

+ : 沈殿生成

特許出願人 株式会社ミドリ十字

代理人 弁理士 廣 瀬 孝 美



手 続 補 正 書 (自発)

昭和63年12月20日

特許庁長官 吉 田 文 毅 殿

1 事件の表示

昭和63年 特 許 願 第 2 3 3 3 1 5 号

2 発明の名称

高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤

3 補正をする者

事件との関係 特 許 出 願 人

住 所 大阪市東区今橋1丁目15番地の1

名 称 株式会社 ミドリ十字

代表者 須 山 忠 和

4 代 理 人

住 所 大阪市北区西天満5丁目13番3号

高橋ビル北3号館6階 電話06(315)8021

氏 名 (8548)弁理士 廣 瀬 孝 美



5 補正命令の日付 (自発)

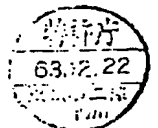
6 補正により増加する請求項の数

なし

7 補正の対象

明細書中、「特許請求の範囲」及び

「発明の詳細な説明」の欄



8 補正の内容

- (1) 明細書第1頁の「特許請求の範囲」を別紙のとおり訂正する。
- (2) 明細書第4頁第17行の「5」を「5.0」に訂正する。
- (3) 同書第5頁第10行の「5.5」を「5.1」に訂正する。
- (4) 同書第6頁第4行の「15」を「14」に訂正する。
- (5) 同書第7頁第12行の「5.5」を「5.1」に訂正する。
- (6) 同書第7頁第13行の「5.5」を「5.1」に訂正する。
- (7) 同書第7頁末行の「5.5」を「5.1」に訂正する。
- (8) 同書第8頁第7行の「生ずる」を「生じたりする」に訂正する。
- (9) 同書第9頁第8行の「5.5」を「5.1」に訂正する。
- (10) 同書第10頁第10行の「5.5」を「5.1」に訂正する。

以上

「2. 特許請求の範囲

- (1)ブドウ糖ならびに電解質の濃度が

ブドウ糖 100~350 g/l

カリウム 20~ 60 mM

カルシウム 5~ 10 mM

マグネシウム 2~ 8 mM

リン 6~ 10 mM

である高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤において、カリウムの供給源としてリン酸カリウム、酢酸カリウムまたは乳酸カリウムを用い、pH調整用にクエン酸を用い、pHを3.5~5.1に調整することを特徴とする高カロリー輸液用ブドウ糖電解質製剤。」

BEST AVAILABLE COPY